Année 1969

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

N° -----

T H E S E 149

pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)
par

Suzanne Kleinberger née Ventura
le 6 mai 1942 à Saïgon (Sud Vietnam)

Présentée et soutenue publiquement le

Les intoxications aigües par les composés organiques de l'Arsenic

Président : M. Michel Gaultier - Professeur

E.I.F. - 27, Av. de Ségur Paris 7e

Année 1969

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

N° -----

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Suzanne Kleinberger née Ventura

le 6 mai 1942 à Saïgon (Sud Vietnam)

Présentée et soutenue publiquement le

Les intoxications aigües par les composés organiques de l'Arsenic

Président : M. Michel Gaultier - Professeur

E.I.F. - 27, Av. de Ségur Paris 7e

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1er/3/1968

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Gailliard (H.), Gaudard d'Allaines (F.de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (Melle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET

1er ASSESSEUR . . . . . } Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . (Jean GOSSET

A. - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (CH.)
- -	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (CH.)
- -	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
- -	DESGREZ (P.)
- -	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
- -	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
- -	HARTMANN (L.)

Biophysique médicale . . . . . BUGNARD (L.)
- - . . . . . DJOURNO (A.)
- - . . . . . DOGNON (A.)
à titre personnel . . . . . KELLERSHOHN (L.)
- - . . . . . GOUGEROT (L.)
- - . . . . . ROUCAYROL (J.Cl.)

Cancérologie expérimentale . . . . . MATHE (G.)

Génétique fondamentale . . . . . LEJEUNE (J.)

Histologie et Embryologie . . . . . COUJARD (R.)
- - . . . . . TUCHMANN-DUPLESSIS
à titre personnel . . . . . RACADOT (J.)

Microbiologie . . . . . FASQUELLE (R.)

Bactériologie et Virologie . . . . . TOURNIER (P.)
à titre personnel . . . . . BARBIER (P.)

Parasitologie . . . . . LARIVIERE (M.)

Pathologie expérimentale et comparée . . . . . MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel . . . . . LOEPER (J.)

Pharmacologie . . . . . BOISSIER (J.R.)
- . . . . . LECHAT (P.)

Physiologie . . . . . BARGETON (D.)
- . . . . . MALMEJAC (J.)
- . . . . . PARROT (J.)
à titre personnel . . . . . DEJOURS (P.)

Physiologie et biologie appliquée aux sports . . . . . SCHERRER (J.)

B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° MEDECINE

Biologie médicale . . . . . FAUVERT (R.)

Histoire de la Médecine et de la Chirurgie . . . . . COURY (Ch.)

Hygiène et Médecine préventive . . . . . BOYER (J.)

Médecine du Travail . . . . . DESOILLE (H.)

Médecine légale, droit médical et déontologie . . . . . DEROBERT (L.)

Pathologie exotique . . . . . BRUMPT (L.-C.)

MM.

Pathologie médicale	LUCE (A.)
- -	BRICAIRE (H.)
- -	CORNET (A.)
- -	HOUSSET (E.)
- -	LAROCHE (Ch.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
- -	BOUR (H.)
- -	BROCARD (H.)
- -	CAROLI (J.)
- -	FACQUET (J.)
- -	LAMBLING (A.)
- -	LAUNAY (Ch.)
- -	PAYET (M.)
- -	PERRAULT (M.)
- -	SIGUIER (F.)
- -	WORMS (R.)
- -	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

CHAIRES DE CLINIQUES :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
Clinique - (Broussais)	SOULIE (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang - (Broussais)	BERNARD (J.)

à titre personnel (hématologie) . . . . . ANDRE (R.)
- - - . . . . . BOUSSER (J.)
- - - . . . . . DREYFUS (B.)

Cliniques médicales
- Bicêtre . . . . . DEPARIS (M.)
- Broussais . . . . . MILLIEZ (P.)
- Cochin . . . . . PEQUIGNOT (H.)
- Hôtel-Dieu . . . . . BARIETY (M.)
- Pitié . . . . . DREYFUS (G.)
- Saint-Antoine . . . . . BOUDIN (G.)
- - . . . . . COMTE (M.)
- - . . . . . KOURILSKY (R.)

Clinique médicale propédeutique (Broussais) . . . . . JUSTIN-BESANCON (L

Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) . . . . . LEMAIRE (A.)

Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin) . . . . . DOMART (A.)

Séméiologie médicale (Lariboisière) . . . . . BOUVRAIN (Y.)

- - (Pitié) . . . . . RAMBERT (P.)

- - (Rothschild) . . . . . WOLFROMM (R.)

Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat) . . . . . DEBRAY (Ch.)
à titre personnel . . . . . GIBERTON (A.)

Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu) . . . . . DEROT (M.)

Clinique néphrologique (Necker) . . . . . HAMBURGER (J.)
à titre personnel . . . . . RICHET (G.)
- - . . . . . CROSNIER (J.)

Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) . . . . . ROYER (P.)

Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) . . . . . MOZZICONACCI (P.)

Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants Malades) MARIE (J.)

Clinique de pédiatrie (Trousseau) . . . . . BRISSAUD (H.)
à titre personnel . . . . . LESOBRE (R.)

Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) . THIEFFRY (S.)

Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau) . . . . . LAPLANE (R.)
à titre personnel . . . . . POLONOVSKI (Cl.)

Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) . . . . . (BROUET (G.)
à titre personnel . . . . . (KREIS (B.)
- - . . . . . (MEYER (A.)

MM.

Clinique de rééducation motrice . . . . . GROSSIORD (A.)

Electroradiologie . . . . . LEDOUX-LEBARD (M.)
- . . . . . LEFEVRE (J.)

Radiologie médicale . . . . . DESGREZ (H.)
à titre personnel . . . . . FISCHGOLD (H.)
- - . . . . . TUBIANA (M.)
- - . . . . . CHERIGIE (E.)

Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) . . . . DELBARRE (F.)

Clinique rhumatologique (Lariboisière) . . . . . SEZE (S.de)

Clinique toxicologique (Fernand-Widal) . . . . . GAULTIER (M.)

2e CHIRURGIE

Anesthésiologie . . . . . VOURC'H (G.)

Pathologie chirurgicale . . . . . LAURENCE (G.)
- - . . . . . KUSS (R.)
- - . . . . . N...
à titre personnel . . . . . RAMADIER (J.)

Physiologie et pathologie obstétricales . . . . . MORIN (P.)

Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale . . . . . MONSAINGEON (A.)

CHAIRES DE CLINIQUES :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy) . . . . . DENOIX (P.)

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) . . . . . REDON (H.)
à titre personnel . . . . . BREHANT (J.)

Cliniques chirurgicales
(Beaujon . . . . . LORTAT-JACOB (J.-L.)
(- . . . . . BAUMANN (J.)
(Cochin . . . . . LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu . . . . . PATEL (J.)
(Saint-Antoine . . . . . GOSSET (J.)
(Salpêtrière . . . . . SICARD (A.)
(Tenon . . . . . OLIVIER (Cl.)

Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) . . . . . ROUX (M.)

MM.

Sémélologie et clinique chirurgicale (Broussais) . . . . . POILLEUX (F.)

- - (Saint-Louis) . . . . . DEBEYRE (J.)

Clinique chirurgicale orthomédique et traumatologique (Cochin) MERLE d'AUBIGNE (R.)

- - - (Foch) PADOVANI (P.)

- - - (Beaujon) CAUCHOIX (J.)

Clinique traumatologique et orthomédique (Raymond-Poincaré) .. JUDET (R.)

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) FEVRE (M.)
à titre personnel . . . . . CHIGOT (P.-L.)

Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) . . . . . DUBOST (Ch.)

Clinique de chirurgie thoracique (Laennec) . . . . . MATHEY (J.)
à titre personnel . . . . . GAUDART D'ALLAINES (C

Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca) . . . . . HUGUIER (J.)

Clinique obstétricale (Baudelocque) . . . . . LEPAGE (F.)

- - (Saint-Antoine) . . . . . MERGER (R.)

Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) . . . . . VARANGOT (J.)

Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) . . . . . DAVID (M.)
à titre personnel . . . . . LEBEAU (J.)

Clinique ophtalmologique (Cochin) . . . . . BREGEAT (P.)

- - (Hôtel-Dieu) . . . . . OFFRET (G.)

Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) . . . . . AUBRY (M.)

Clinique stomatologique (Salpêtrière) . . . . . CERNEA (P.)

Clinique urologique (Cochin) . . . . . ABOULKER (P.)

- - (Necker) . . . . . COUVELAIRE (R.)

C. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologieue	GOUYGOU (Ch.)
Bastériologie	CHRISTOL (D.)
Bastériologie	LE MINOR (L.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.)
	GONNARD (P.)
	NORDMANN (J.)

	MM.
Médecine générale . .	AUSSANNAIRE (M
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie . .	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)

	MM.
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) ; BILSKI-PASQUIER G.)
Hygiène	BLANCHER (G.) ; CORRE-HURST (Mme L.)
Médecine légale	COCAL(P.) ; HADENGUE (A.) ; FOURNIER (E.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) ; GREMY (F.) ; PELLERIN (P.)
Physiologie	DURAND (J.) ; GIRARD (Fr.) ; HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.)Pr.s.ch.

E. - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie . . . . . MORICARD (R.)

Statistique médicale et épidémiologie . . . . . SCHWARTZ (D.)

Néphrologie . . . . . MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Conseiller administratif . . . . . Melle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque) Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . .) M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mme FORGET (F.) ; Melles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.) ; LE NOIR (G.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.) ; Melles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.) ; LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents

A mes Beaux-Parents

A mon Mari

A mon Maître

Monsieur le Professeur Michel GAULTIER

Professeur de Clinique Toxicologique à la Faculté de Médecine de Paris,

Médecin de l'Hôpital Fernand Widal,

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse,

Qui a bien voulu me faire l'honneur d'en accepter la présidence, et de me guider dans sa réalisation.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma fidèle reconnaissance et de ma grande admiration.

A Monsieur le Professeur Agrégé Etienne FOURNIER
Médecin des Hôpitaux

En témoignage de ma vive reconnaissance pour son aide qui me fut précieuse.

A mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le Docteur J. FRESSINEAUX
Médecin des Hôpitaux d'Angers

Monsieur le Professeur Agrégé F. FLABEAU

Monsieur le Docteur J. MICHON
Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Docteur H. MULER
ORL des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Professeur Agrégé A. MATHIVAT

Monsieur le Professeur W.M. KIRKENDALL
Directeur du "Cardiovascular Department"
à l'Hôpital de l'Université de Iowa, Iowa City. U.S.A.

Monsieur le Professeur Agrégé J. THOYER - ROZAT

en témoignage de ma reconnaissance pour leur enseignement.

INTRODUCTION

L'arsenic a peu à peu perdu la fâcheuse importance que lui valurent les grands empoisonnements historiques dès l'Antiquité, ainsi que les crimes passionnément suivis par le public, en tête des faits divers de la grande presse.

En effet, les progrès de la science ont permis de déceler des quantités de plus en plus infimes d'arsenic dans les cheveux et les ongles des défunts, et il est donc devenu difficile d'espérer pouvoir désormais réaliser grâce à lui, un "crime parfait".

Les mêmes progrès de la science ont donné (sans parler du domaine vétérinaire ou de l'industrie des aliments du bétail) les médicaments à base d'arsenicaux organiques, notamment employés contre la syphilis, maix ceux-ci ont entraîné des cas d'intoxication parfois graves.

Bien que les dits médicaments se voient maintenant supplantés par les antibiotiques, on voit trop souvent des intoxications accidentelles et des tentatives d'autolyse ou même d'assassinat par arsenicaux organiques.

Nous avons donc voulu étudier à fond un certain nombre de cas, non seulement du point de vue de la symptomatologie (11 observations), mais aussi de celui des lésions histologiques causés par le toxique, et enfin comparer les diverses thérapeutiques utilisées ainsi que leurs effets.

CHAPITRE I

- GENERALITES SUR LES COMPOSES ARSENICAUX -

(Voir références de 1 à 4)

A - L'arsenic

L'arsenic pur, très peu soluble dans l'eau, n'est guère absorbé dans le tube digestif et n'est donc pas toxique. Ce sont ses composés qui sont d'autant plus toxiques qu'ils sont plus solubles dans l'eau et plus difficilement éliminés.

L'arsenic n'est classé chimiquement ni comme un métalloïde ni comme un métal, et sa place dans la table périodique de Mendeleief est la suivante :

Métalloïdes

14 Si	15 P	16 S
Ge	133 As	34 Se
50 Sn	51 Sb	52 Te

Métaux

Les trois corps hachurés sont des éléments de transition. Ils peuvent former des composés avec des métaux ainsi qu'avec le carbone l'oxygène et l'hydrogène.

D'autre part, l'arsenic est trivalent ou pentavalent et nous verrons que cela aussi a une importance quant à la toxicité de ses composés.

B - Les composés

Il existe deux sortes de composés arsenicaux.

a) Les inorganiques ou minéraux.

Ce sont eux qui longtemps ont donné à l'arsenic sa grande réputation de poison parfait.

Tels sont :
- Les arsénites (peintures)
- Les arséniates (ex.: liqueur de Flowler)

- Les anhydrides (le poison employé dans le passé)
- Les sulfures (fards)

- Un gaz : AsH_3
l'hydrogène arsénié
(hémolysant)
etc.

b) Les composés organiques qui nous occupent ici.

Nous allons passer en revue les composés les plus connus, qui sont, d'ailleurs pour la plupart, des médicaments :

1º) Le premier découvert fut l'oxyde de cacodyle (Louis Cadet l'obtint en 1760 en chauffant de l'anhydride arsénieux en présence d'acétate de potassium).

$$(CH_3)_2 = As - O - As = (CH_3)_2$$

Les cacodylates furent employés plus tard en thérapeutique, car ils se montrèrent 200 fois moins toxiques que les dérivés inorganiques.
Les cacodylates (du grec : "malodorant") furent employés comme toniques chez les tuberculeux :

$(CH_3)_2 As(=O)OH$: l'acide diméthyl - arsinique (contenant 70% d'acide arsénieux)

ou

$(CH_3)_2 = As(=O)ONa$: le cacodylate de Na

2º) L'Arrhenal = méthylarsinate disodique

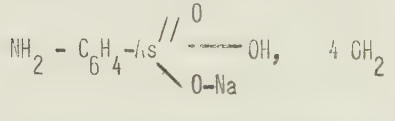
$CH_3 - As(=O)(ONa)O\,Na$ (qui contient 25,65 p. 100 d'arsenic).

3º) La moindre toxicité de ces dérivés (encore loin d'être nulle d'ailleurs) a fait rechercher d'autres composés et Ehrlich et Bertheim découvrent en 1906 les composés aromatiques qui furent très employés comme anti-infectieux (antisyphilitiques) et antiparasitaires.

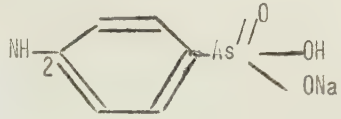
Il existe des dérivés aromatiques tri-et pentavalents que l'on distingue car ils ont des toxicités et des effets différents. Les trivalents sont plus toxiques mais plus actifs et pentavalents ont le très grand avantage d'agir (et ce sont les seuls) sur la syphilis nerveuse.

Le premier trouvé fut l'ATOXYL qui n'est plus employé qu'en médecine vétérinaire car sa toxicité sur le nerf optique était considérable.

C'est le P - aminophénylarsinate de sodium



ou



(qui contient 24,08 % d'arsenic)
Il était employé contre la maladie du sommeil.

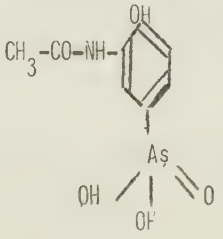
puis :

a) Le TRYPARSAMIDE : le N - phényl glycocolamide

P - arsinate de sodium

contenant 24,56% d'arsenic et employé contre la maladie du sommeil.

b) Le STOVARSOL qui contient 27,24 p. 100 d'arsenic et dont il existe de nombreux dérivés et spécialités



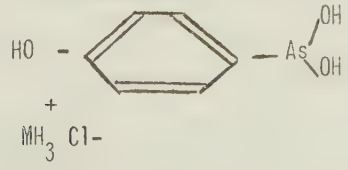
Il est employé :

1°) comme antiamibien

2°) contre les trichomonas vaginaux — suppositoires
ovules-poudres
à insuffler

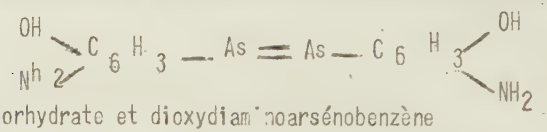
3°) antihelminthique.

c) L'OXOPHENARSINE = Marphasen



dont le rapport efficacité et toxicité est satisfaisant.
Il est efficace dans les trypanosomiases.

d) Le SALVARSAN ou arsphénamine, (contient environ 30m.100 d'arsenic)



Chlorhydrate et dioxydiaminoarsénobenzène

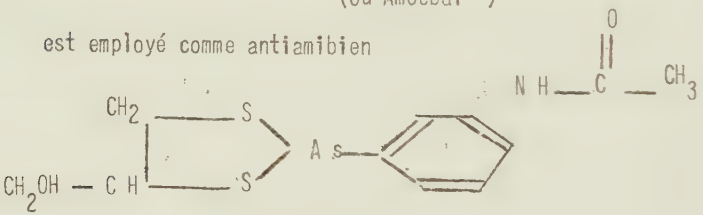
e) le NEOSALVARSAN = dioxydiaminoarsénobenzène

monométhylénesulfoxylate de sodium

et leur dérivé le SULFARSENOL
qui étaient très employés contre la syphilis.

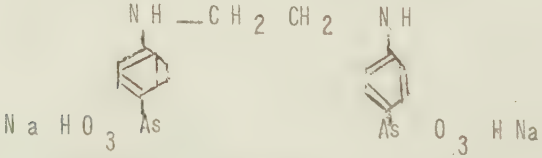
f) Un composé assez particulier : combinaison de BAL et arsénical aromatique : l'ARSTHINOL (OU BALARSEN) qui est moins toxique (ou Amoebal)

est employé comme antiamibien

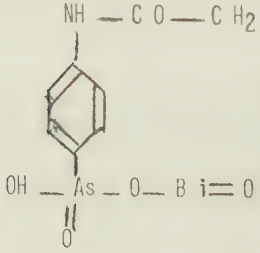


g) Le BEMARSAL ou Diphétarsone = amoebicide

(Kystes ou amibes) antiamibien de contact (amibiases intestinales) et anti trichomonas. Bonne tolérance.



h) Le GLYCOBIARSOL (antiamibien - peu toxique)



i) l'Arséniode Buriat qui est un mélange de 2 composés inorganique et organique :
(1% de méthylarséniate de Na et 1% de triiodure d'arsenic).
Il est employé comme tonique.

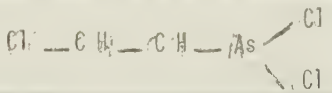
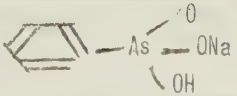
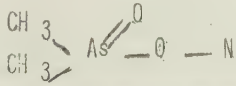
Il existe de très nombreuses spécialités et des composés variés sous forme injectable ou préparations à prendre per os, ou suppositoires, ovules, poudres à insuffler dans le vagin, solutions pour applications externes.

Il existe également des composés arsenicaux organiques destinés à l'alimentation des gallinacés (propriétés anabolisantes de l'arsenic) et même aussi des insecticides (en général ils sont inorganiques) (exemple : le vert de Paris = acétoarsénite de Cuivre).

C - Toxicités comparées des composés arsenicaux (voir Référence 1)

Il est extrêmement difficile de systématiser les toxicités des différents composés arsenicaux car il semble que celles-ci dépendent de facteurs qui varient d'un cas à l'autre : absorption cellulaire plus ou moins rapide, vitesse d'oxydation, vitesse d'élimination. La vitesse d'excrétion est en tout cas un facteur des plus importants. On a pu calculer le temps de demi-vie de l'arseniate de sodium et celui de l'arsalinate de sodium. Le premier est de 36 heures et le second de 60 heures ; or la toxicité du premier est moindre que celle du second.

Voici d'autre part, quelques exemples de toxicité comparée de différents composés inorganiques et organiques :

Composés arsenicaux	dose léthale 50 en mg/kg
Hydrogène arsénié	3
Lewisite 	20
Arsanilate de sodium 	400
Cacodilate de sodium 	1250

CHAPITRE II

PHARMACOLOGIE - PHYSIOLOGIE

A - Bien des "mystères" restent encore à résoudre en ce qui concerne les effets pharmacologiques de l'arsenic.

Ce corps est connu depuis longtemps pour ses propriétés anabolisantes à très faible dose. Il semble d'ailleurs que l'on en trouve, à très faible dose, dans tous les tissus vivants et il a été prouvé à plusieurs reprises (voir référence 1) que l'Arsenic avait à doses infinitésimales, des propriétés catalytiques dans les réactions des transferts d'énergie :

Les réactions comportant : des alpha-cétoglutarate et pyruvate déshydrogénases
des phosphorylations (si importantes dans le cycle de Krebs)
des transferts d'oxygène et de Phosphore.

Il a été reconnu à l'Arsenic les effets suivants chez l'homme :

- prise de poids
- effets hématopoïetique et lipotrope
- anticoagulant

Chez la souris on a même réussi à enrayer la progression d'un cancer en administrant de l'acide arsanilique.

Toutes ces propriétés sont intéressantes à considérer quand on sait (nous le verrons plus loin) que les intoxications aigües ou chroniques peuvent induire des effets strictement inverses.

B - La toxicité de grosses doses d'Arsenic est due à l'inhibition de certains enzymes comportant dans leur structure des fonctions thiols pour lesquelles les composés arsenicaux ont une grande affinité :

- Déshydrogénases
- Phosphorylases
- Oxydases

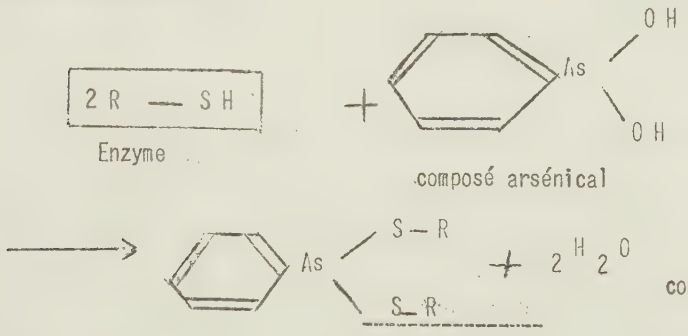
Il y a maintenant 40 enzymes dont on a étudié l'inhibition par les composés arsenicaux (voir Réf. 4)

Une remarque intéressante : l'action thérapeutique des composés organiques sur le tréponème ou les amibes est elle aussi dûe à l'inhibition de ces mêmes enzymes

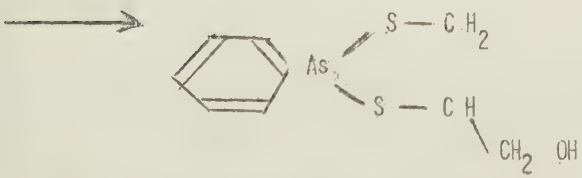
mais le métabolisme de ces micro-organismes est plus rapide que celui de l'homme et leur consommation calorique 200 fois plus élevée par unité de poids que celle de l'homme. La dose toxique est donc plus vite atteinte chez le parasite que chez l'homme.

C - Ce sont ces propriétés inhibitrices des fonctions thiols qui ont fait penser à employer un antidote comportant lui aussi des fonctions thiols et qui déplacerait l'arsenic des enzymes en libérant ces derniers et en composant avec l'arsenic un corps atoxique dont les liaisons sont plus stables que celles du composé arsenic-enzyme.

a) Intoxication



b) Détoxication



composé atoxique éliminé dans l'urine

CHAPITRE III

- L'INTOXICATION AIGUE PAR LES ARSENICAUX ORGANIQUES -

On a vu de nombreuses intoxications aigües accidentelles par les arsenicaux organiques et anti-syphilitiques au temps où la pénécilline n'était pas connue.

On voit encore des accidents lors de traitements ordonnés contre les amibes, ou contre les trichomonas, et autres parasites.

Enfin, on voit encore des tentatives d'autolyse et d'assassinat par des produits à base d'Arsenic.

Les symptomes observés sont assez différents de ceux observés lors d'intoxications par les arsenicaux minéraux.

A - DESCRIPTION CLASSIQUE (Voir références 2-5-7-8)

L'injection d'arsénobenzol exposait à un choc grave appelé "crise nitritoïde" en ce qu'elle ressemblait à la crise observée lors de l'absorption de nitrite d'amyl : dans les minutes suivant l'injection se produisait une très brutale vasodilation du territoire céphalique avec battement des tempes, congestion de la face, injection des conjonctives, vertiges, oppression, angoisse, pouls petit et précipité - Puis suivenaient des troubles digestifs avec nausée, vomissements, diarrhée, puis sensation de mort imminente - collapsus. La mort était cependant exceptionnelle. L'injection immédiate d'une rinçure de seringue d'adrénaline était le traitement symptomatique salvateur (mainrenant on emploie également les corticoïdes IV).

Il existait des formes moins graves d'emblée avec atteinte

- Pulmonaire (asthme - oedème aigü)
- Hépatique (ictère)
- Rénale (anurie)

Le lendemain de l'injection on pouvait parfois observer une poussée fébrile accompagnée de diarrhée-céphalée-urticaire, à mettre sur le compte d'une réaction d'Herxheimer.

Les accidents retardés sont variés :

On a vu des ancéphalopathies arsenicales (Apoplexie séreuse de Milian) 48 Heures après injection de Novo : Céphalée intense puis vomissements, diarrhées,

obnubilation, engourdissements des membres, hyperthermie, tous signes aboutissant en 24 heures à un coma entrecoupé de crises épileptiformes généralisées, respiration de Cheynas Stokes et mort.

D'autres accidents nerveux peubent être vus dans les intoxications par composés pentavalents (atoxyl - acétylar an - tryparsamide) : névrite optique, donnant d'abord : amblyopie, diplomie et pouvant aboutir à la cécité surtout chez des sujets sensibilisés par l'alcool.

Les accidents du 9e jour sont assez particuliers :

Erythèmes variés, fièvre, poussées hypertensives, oedème aigü cérébroméningé.

Plus tardivement encore, érythrodermie arsenicale qui serait plus de l'ordre d'une intoxication chronique.

Citons également les troubles sanguins déclenchés par l'acétarsol :

- Pancytopénie
- Thrombocytopénie (Voir Réf. 8 et 16)
- Leucopénie
- Anémie

La preuve de l'intoxication surtout dans les cas où on ne fait pas de dianostic immédiat quant à son origine est apportée par le dosage de l'arsenic dans les urines et les cheveux du patient : les valeurs considérées comme normales sont :

- dans l'urine : 0,10 mg/l.
- dans les cheveux 3 mg/g.

B - OBSERVATIONS

Voici maintenant quelques observations de malades intoxiqués, qui nous permettront d'éclaircir et préciser les lésions provoquées par le toxique dans différents tissus.

Observation N° 1

Monsieur J.... 37 ans entre à l'Hôpital Claude Bernard à Paris le 17 Mars 1959 pour coma convulsif.

Ce malade avait commencé un traitement au STOVARSOL (pour des kystes amibiens), le 8 mars. Il en avait absorbé 1,5g par jour (6 comprimés) pendant 8 jours. Dose totale, 12 g.

Le 9e jour, le malade se plaint de céphalée intense, obnubilation puis en quelques heures s'installe un coma et le malade présente des crises convulsives.

Le 17 Mars on trouve à l'examen :

- signe de Kernig, nuque raide
- signes d'irritation pyramidale

  (réflexes ostéotendineux vifs, diffusés polycynétiques)

- et un signe de Babinski bilatéral.

Le reste de l'examen est plus ou moins normal à l'exception de l'existente d'un purpura pétéchial intéressant le cou et le tronc inférieur. Le signe du lacet est positif.

Les examens complémentaires

- Fond d'oeil normal
- EEG : Ondes delta diffuses non différenciées, en bouffées, avec entre celles-ci, ou les surchargeant, un rythme de 9 c/sec. sur les régions antérieures et Rolandiques. Tracé non modifié par l'ouverture des yeux.
- LCR : Hypertendu. Xanthochromique avec 2 lymphocytes par mm3
  6,25 g. de Chlorures
  1,30 g. de Glucose
  6,50 g. d'albumine
- Hémogramme.
  Hématies 4.060.000
  Leucocytes 13.000 dont 86% de polynucléaires
  7% de lymphocytes
  7% de monocytes
  Plaquettes 120.000
- Coagulation - Hémostase - Prothrombine - Proaccélérine Proconvertine sont normales
- Bilan électrolytique - Normal
- Urines : RAS
- Radio de poumon : flous hilaires interprétés comme présentant de l'oedème.
- Complet hématique normal
- Electrophorèse normale

Traitement

Un traitement au BAL (British Anti Lewisite) est institué

- 150 mg. toutes les 8 H. pendant 2 jours
- 150 mg. toutes les 12 H. pendant 3 jours.

Elimination arsénicale dans l'urine

1er jour	2e jour	3e jour
2 mg.	1,5 mg.	0,5 mg.

Evolution

- Disparition du coma en 24 Heures.
- Disparition de la raideur en 48 heures
- La céphalée persiste 5 à 6 jours.
- Le purpura disparait en 24 heures.
- Signe du lacet négatif le 20 Mars.
- Le LCR se normalise plus lentement : normal le 29 Mars.
- L'EEG suit l'évolution ci-dessous :

  Le 24 Mars : Rythme alpha occipital de 9 cycles/sec. bien dessiné symétrique ; Ondes théta ayant parfois un aspect rythmique. Quelques bouffées lentes antérieures de 2,5 à 3 cycles/sec.

- Le malade est revu le 1er Mai, Les examens sont tous absolument normaux.

En Conclusion

Coma brutal et crises convulsives déclenchées par un traitement intempestif au STOVARSOL (dose normale 0,25 g. par jour) avec dissociation albuminocy-

tologique du LCR, petit oedème pulmonaire, petits troubles du temps de saignement et anomalies à l'EEG. Tous troubles guéris rapidement sans séquelles par le BAL, dose totale : 1,8 g.

Observation n° II

Madame L... 57 ans entre à l'Hôpital Claude Bernard à Paris le 17 Novembre 1954 en coma convulsif.

Cette malade avait pris le 30 Octobre et jours suivants, un demi comprimé de STOVARSOL par jour pour traiter une crise de diarrhée avec fièvre.

3 jours après le début du traitement (le 2 novembre) sa température monte à 40° et elle voit apparaître une éruption mobilliforme au visage s'étendant rapidement au reste du corps.

Le 4 Novembre, la température descend mais, une obnubilation apparaît progressivement. Le 7 Novembre, la température remonte à 40° et entre 6 et 11 h., la malade a trois crises convulsives et un coma s'installe.

L'examen

- Coma vigil
- Raideur méningée = nuque raide - signe de Kernig
- Signes d'irritation pyramidale :

  Babinski bilatéral
- Réflexes ostéotendineux abolis
- Température : 39°
- Le reste de l'examen est normal
- La ponction lombaire ramène un liquide xanthochromique dans lequel on trouve une nette dissociation albuminocytologique.

Le diagnostic n'est pas fait et l'on croit à l'origine infectieuse de cette "méningite".

De la steptomycine est administrée par voie générale et intrachidienne.

Le 8 Novembre :

- Etat inchangé
- LCR : 900 éléments par mm3
  3 g/l d'albumine

Le 9 Novembre :

- EEG : Rythme de base de 8 à 9 cycles/sec. intriqué de rythmes rapides qui prédominent en avant, et de rythmes thétadiffus.

On apprend alors que la malade avait absorbé quatre ans auparavant, des composés arsenicaux.

En conclusion

Parce que présensibilisée, cette malade, a eu une réaction très violente lors de la prise pour la 2e fois, d'un composé arsenical.(La présence de nombreux éléments cellulaires dans le LCR est dûe à l'injection intra rachidienne de streptomycine).

Observation nº III

Monsieur B.. 57 ans entre à l'Hôpital Claude Bernard à Paris le 1er Janvier 1960 pour un coma progressif.

Traité en 1952 au STOVARSOL pour un lichen plan avec 2 comprimés (0,50 g.) par jour pendant 10 jours, Monsieur B... reprend du STOVARSOL pour une nouvelle poussée de lichen plan à raison de quatre comprimés, quatre jour par semaine, le 10 décembre 1959.

Dès lespremières prises, le malade se plaint d'une très violente céphalée occipitale qui s'intensifie et s'accompagne bientôt d'obnubilation, puis d'agitation psychomotrice.

Le traitement arsenical est arrêté le 23 Décembre (dose totale : 8g.).

Les signes décrits plus haut persistant et le malade est hospitalisé à Compiègne : l'examen trouve alors une agitation psychomotrice, sans signes en foyer (le 29 - 12 - 59).

Le 1er Janvier le malade est ensuite transféré à l'Hôpital Claude Bernard où l'examen trouve :

- Un coma vigil
- Agitation psychomotrice - trémulations intenses - hypersthésie généralisée
- Réflexes ostéotendineux vifs polycynétiques diffus
- pas de signe de Babinski cependant température à 38º

Examens complémentaires

- Fond d'oeil normal
- LCR : 1000 lymphocytes /mm3

  Albumine 5g/l

  Chlorures 7g/l

  Glucose 0,60 g/l

- Hémogramme :

  Hématies 3 390 000

  Leucocytes 12 000 avec

  78% polynucléaires
  17% lymphocytes
  5% monocytes

- Hémostase - coagulation normale
- Bilan électrolytique :

SANG	Na : 3,40 mg/l	Protides : 74 g.	PH : 7,45
	K : 160 mg/l	Urée : 1,65 g.	Hématocrite : 39%

URINE : RAS

Radio de Thorax : normale

Le malade est traité au BAL :

1er J.	2e j.	3e j.	4e j. 5e J.
200 mg toutes les 4 H.	200 mg par 4 h.	200 mg par 6 h.	200 mg. toutes les 12 H.

L'élimination urinaire de l'arsenic est :

2e j.	5e j.	6e j.	7e j.	8e j.
0,5 mg	non décelable	0,7 mg	0,6 mg.	0

Evolution

Favorable : tous signes cliniques disparaissent en 48 H.

Le LCR se normalise plus lentement (Normal le 10 Février)

EEG le 4-1-60 : rythme 8 cycles/sc. irrégulier de bas voltage diffus s'inscrivant sur des ondes lentes, polymorphes, de bas voltage sur les régions occipitales et plus amples sur les régions antérieures. Celles-ci apparaissent périodiquement par bouffées. L'ouverture des yeux ne modifie pas le tracé.

Le 5-1-60 : Ondes lentes moins nombreuses sur régions occipitales. Le rythme delta antérieur persiste inchangé.

Le rythme alpha 8 cycles/seconde est plus irrégulier.

Le 6-1-60 : Ebauches de réactions visuelles d'arrêt.

Le 8-1-60 : La réaction visuelle d'arrêt est inconstante mais, les bouffées lentes antérieures ont disparu.

Conclusion

Symptomatologie d'encéphalopathie arsenicale déclenchée par 2º traitement arsenical : traitement au BAL efficace.

Ici la réaction cellulaire du LCR est dûe à l'arsenic.

Observacion nº IV

(Voir Réf. 10)

Il s'agit d'une femme de 28 ans en bonne santé mais souffrant de leucorrhée dûe à une infection à Trichomonas vaginalis. Elle est traitée par des ovules dosés à 0,26 g. d'acétarsol. Elle place un ovule matin et soir pendant 4 semaines puis 2 ovules le soir pendant 4 autres semaines. Comme l'infection persiste et que la malade se plaint d'irritation locale, le traitement est poursuivi avec des ovules de "pénotrane" et "nystamin", et des injections d'acide lactique.

9 mois plus tard (Avril 1959) un nouveau traitement est ordonné : ovules de pénotrane et acétarsol (2 ovules dosés à 0,26 g. tous les

soirs pendant 4 mois).

En janvier 1960, nouveau traitement au "pruvagol" sans amélioration.

La malade est admise à l'hopital et, le 6 Avril, 18 ovules d'acétarsol sont placés-sous anesthésie générale - (4,67 g.).

Le lendemain la malade a des nausées et vomissements qu'on attribue à l'anesthésie. On lui donne de la Chlorpromazine 25 mg.

Le 8 Avril 12 autres ovules (3,1 g) sont à nouveau placés dans le vagin de la malade - sans anesthésie -.

Les nausées persistent et la température est à 37°2.

Le 9 Avril la malade est très agitée et à midi elle fait un épisode de convulsions épileptiformes après lequel elle est désorientée et a des vertiges.

L'examen découvre une déshydratation. Le pouls bat à 116 par minute, la Tension Artérielle est à 110/70, la température s'élève à 37°8.

Une injection vaginale destinée à laver les restes d'acétarsol ne ramène rien.

Dix heures après le premier épisode, survient un deuxième accès épileptiforme et la malade est dirigée sur un autre hôpital. / son arrivée elle est inconsciente mais répond encore aux stimulations douloureuses.

Examens complémentaires

- Le LCR contient 24 lymphocytes par m3, quelques hématies, 7,5 g de protéine par litre.
- Hémogramme : Leucocytes 11 000/mm3 - Hématocrite 36%

  Hémoglobine 14 g/100 ml
- Bilan électrolytique

Na	132 meq/l
K	4,5 "
Cl	94 "

Urée sanguine : 1,81 g/litre

Un troisième épisode de convulsions survient à 3 h 45 du matin, le 10 Avril, 16 heures après le premier.

Le traitement fut

- 10 ml. de paraldéhyde
- et 4 ml de BAL (400 mg)

} dans les 14 h. suivantes

- plus tard une perfusion de dextrone à 4,3% et de sérum salé est posée.
- A 10 h 30 plusieurs autres épisodes surviennent et la malade dont le coma s'est approfondi progressivement meurt à 18 h.

A l'examen post-mortem

A l'examen post-mortem on trouve une congestion de tous les organes et une vasodilatation des vaisseaux de l'encéphale, mais pas de signes hémorragiques ni macroscopiques ni histologiques.

- Le tube digestif est dans la limite de la normale.
- Les deux reins sont (à l'histologie) le siège de larges lésions tubulaires avec cylindres hématiques comblant les tubules.
- Le foie est normal
- L'utérus, annexes, col, vagin sont sains. On trouve une irritation vulvaire importante.
- Le foie contient 20 mg d'oxyde arsénieux, fait qui prouve l'intoxication arsenicale aigüe et la transformation de l'acétarzol composé pentavalent en composé trivalent.

Conclusion

Il s'agit d'une intoxication aigüe par le Stovarsol absorbé au niveau d'une irritation vulvo-vaginale, ayant donné une encéphalopathie mortelle. Le traitement insuffisant peut expliquer cette issue fatale.

Cette observation est suivie d'une brève énumération rendant compte des très rares accidents survenus à la suite de traitement par des ovules au STOVARSOL, traitement couramment employé dans les cas de vulvo-vaginale à trichomonas.

Observation IV b :

Un cas décrit par Croswell en 1951 de frissons, oedème facial, rash morbiliforme, ictère dans la semaine suivant le début du traitement. Un bilan hépatique montrait que l'ictère était du type obstructif (les obstacles étant des thrombi biliaires bouchant les canalicules biliaires).

Observation IV c :

Un cas décrit par Marshall et Thompson en 1958 : une femme enceinte de 5 mois i/2 (3e grossesse) utilise 2 ovules d'acétarsol intra vaginaux puis 1 mois plus tard 6 autres ovules à raison de 2 tous les soirs, 3 soirs consécutifs. Elle présente bientôt frissons, prostration, oedème massif des mains et de la face et éruption urticarienne au niveau de la face et du thorax. Une semaine plus tard, apparaît un ictère foncé du type obstructif. La malade se remet après un traitement à la prednisone et aux antihistaminiques, mais le foetus devait naître mort et macéré.

Observation nº IV d :

Un cas décrit par White (1956) : une femme admise à l'hôpital en collapsus, se plaignant de douleurs abdominales, et présentant confusion mentale et rash érythémateux, avoua se traiter depuis 3 semaines pour des leucorrhées avec des ovules d'acétarsol (soir et matin 0,26 g).

Observation nº V

(Voir Réf. 11)

Il s'agit d'une femme de 26 ans chez laquelle on découvre un test de Wassermann positif en Mai 1943.

Elle avait accouché 6 ans auparavant d'un enfant prématuré chez lequel on avait découvert par la suite une syphilis congénitale. La malade reçoit deux injections intraveineuses à une semaine d'intervalle, de Néoarsphénamine. Après la 2e injection, une éruption se développe et persiste 3 jours. En Août 1943 on lui fait une injection de Mapharsen à la suite de laquelle se développent oedème, nausées, vomissements, mais pas d'éruption. En Novembre 1943 le test de Wassermann est toujours positif et la malade est hospitalisée.

A l'examen il s'agit d'une femme en bon état général et en état mental normal.

Examens complémentaires

- Bordet Wassermann positif

- LCR : translucide

  18 leucocytes /mm³

  Benjoin colloïdal 3355521000

On fait un dianostic de neurosyphilis asymtomatique

Traitement

- 0,5 g de Melarsen intraveineux le 11 Décembre

et 0,5 g le 16 Décembre.

Se développent alors nausées, vomissements immédiatement après la première injection et après la seconde, malaise et fièvre (38°)
Le 20 Décembre une troisième injection est faite après laquelle apparaît une éruption scarlatiniforme avec prurit intense, surtout importante au niveau du thorax. De plus, malaise général, douleurs des extrémités et musculaires, nausées, vomissements, léger oedème généralisé, polylymphadénopathie et légère fièvre (37°9 à 38°5). La malade se plaint de violentes céphalées et de vertiges à la mobilisation de la tête. L'examen neurologique est toujours normal, mais la malade est obnubilée, inattentive.

Les examens complémentaires montrent alors :

- Trace de protéinurie

  avec hématies et leucocytes dans les urines

- LCR

  72 leucocytes/mm3

  1,10 g/l de protéines.

De graves symptômes persistent pendant 5 jours puis disparaissent en 10 jours.

- Le liquide céphalorachidien ponctionné 6 jours après le résultat précédent donne :

  58 leucocytes (94 % de monocytes)/mm3

  0,23 g/l d'albumine

Benjoin Colloïdal anormal

La malade revue 6 mois après n'a plus aucun signe neurologique mais les réaction sérologiques sont toujours positives.

Etude sur les EEG : Toutes les analyses sont faites sur les tracés de l'aire fronto-occipitale gauche (voir graphique A).

11 Décembre : EEG faits avant, pendant et 2 heures après la première injection de 0,5 g de Melarsen.
Ils montrent un tracé relativement régulier, avec une fréquence dominante de 11 à 12 cycles/sec. et une fréquence moyenne de 11,51 cycles/sec.

Les 3 enregistrements sont identiques.

24 Décembre : EEG fait au moment où les troubles de la conscience sont au maximum. Le tracé est beaucoup moins régulier et le rythme est en général plus lent, la fréquence moyenne étant sur l'analyse des tracés de l'aire fronto-occipitale, de 9,12 cycles/sec. (variations de 7 à 12 cycles/sec.).

Le rythme est encore plus lent dans l'aire frontale où l'on trouve des ondes de 6 cycles/sec. se groupant parfois en bouffées.

31 Décembre : L'état de la malade est meilleur mais elle a encore de légers symptômes.

Le rythme est moins lent mais la fréquence est encore de 10,69 cycles/sec.

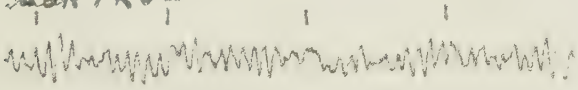
Il s'agit donc d'une malade qui a très probablement fait une réaction d'Herxheimer à 2 reprises à la suite d'un traitement arsenical (composé trivalent puis pentavalent). Mais lors de la 2e tentative de traitement de sa neurosyphilis, la malade a eu des signes cliniques et électroencéphalographiques d'encéphalopathie arsenicale.

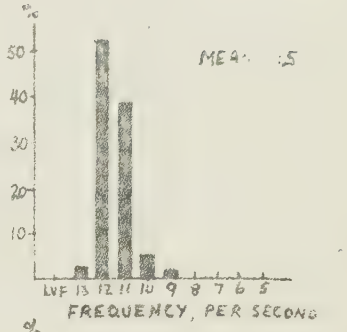
Observation Nº VI
(Voir Réf. 12)

Il s'agit d'une femme de 42 ans hospitalisée d'urgence pour un état confusionnel suivi d'un épisode de convulsions épileptiformes.

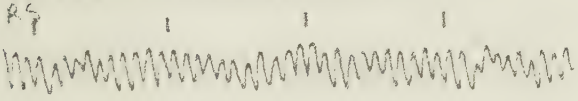
ACUTE ARSENICAL ENCEPHALOPATHY

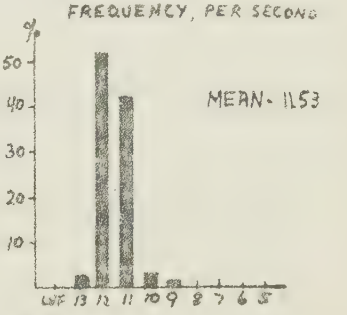
12/11
10:45 A.M.
CONTROL



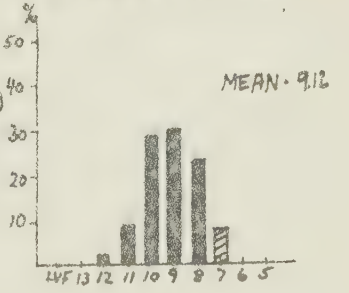


12/11/43 2H après
12:50 P.M.
AFTER MELARSEN (0.5gm) I.V.
RS

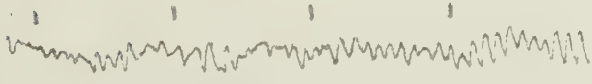


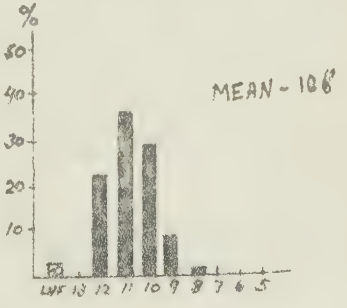


12/24/43
CÉPHALÉE
NAUSEA, VOMITING, SKIN ERUPTION, FEVER, CONFUSION (MILD)



12/31/43
SYMPTOMS
STILL PRESENT





(Graphique A)

8 jours avant son hospitalisation, la malade avait commencé un traitement au Glycobiarsol, antiamibien.

(nitrate de bismuth + un arsanilate)

à la dose de 1,5 mg par jour

(Dose normale)

L'EEG enregistré pendant le coma montrait un tracé globalement anormal avec des ondes lentes diffuses de 3 cycles par seconde apparaissant parfois par bouffées.

Le coma disparut en 48 h. mais plusieurs autres EEG montrèrent encore de grosses anomalies.

L'état clinique de la malade s'améliora très rapidement sous BAL, ACTH et antibiotiques.

Elle quitta l'hôpital en parfait état et ne refit jamais d'autres épisodes de convulsions.

Les EEG faits plus tard, s'améliorent lentement mais encore un an après l'accident on trouvait sur les tracés de rares ondes lentes et pointues (Voir graphique B).

Conclusion

Il s'agit donc d'une grave encéphalopathie d'origine toxique (arsenicale) avec convulsions et anomalies de l'EEG persistant 1 an après l'amélioration clinique de la malade.

Il semble que dans ce cas il y ait eu des lésions du parenchyme cérébral peut-être irréversibles, que l'auteur de l'article attribue à des lésions spécifiques du toxique au niveau des neurones et des vaisseaux.

Observation N° VII

Malade admise à l'Hôpital Fernand Widal à Paris.

Madame Annik L... 41 ans absorbe dans un but d'autolyse le 29-6-1965 à 22 H 15, le contenu d'une bouteille de méthylarséniate disodique (solution pour application externe pour les eczémas).

La solution est à 25% d'arsenic et la dose de composé absorbée est de 25 cg.

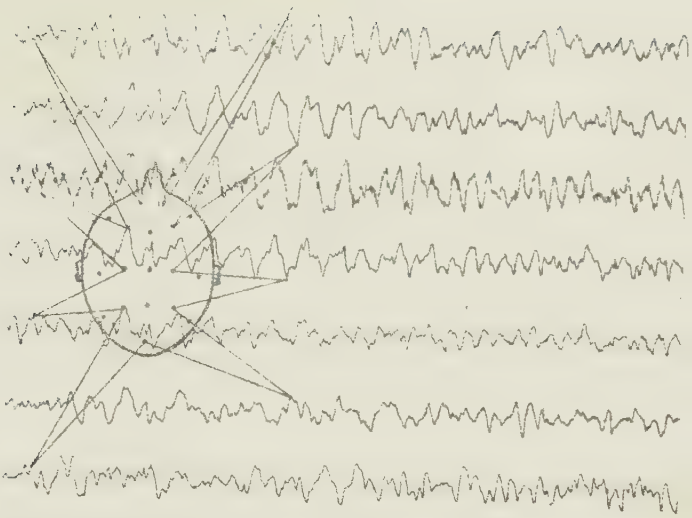


Fig. 1. EEG of patient with arsenic poisoning on the day of admission.

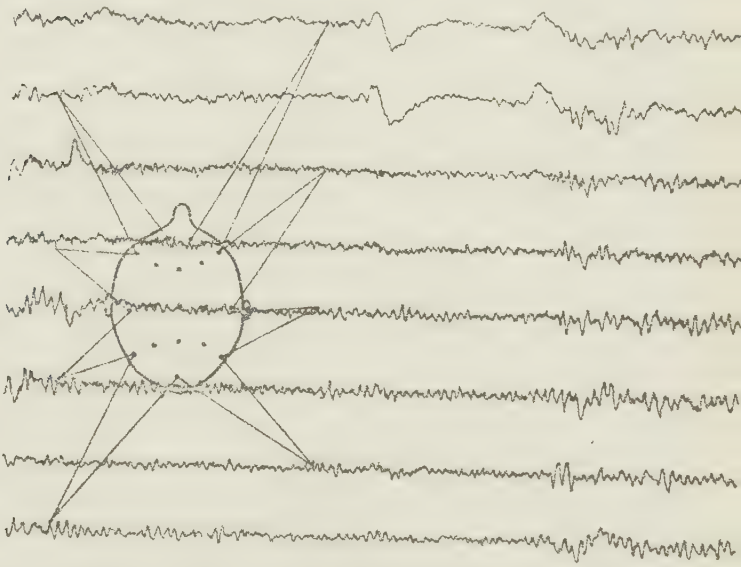
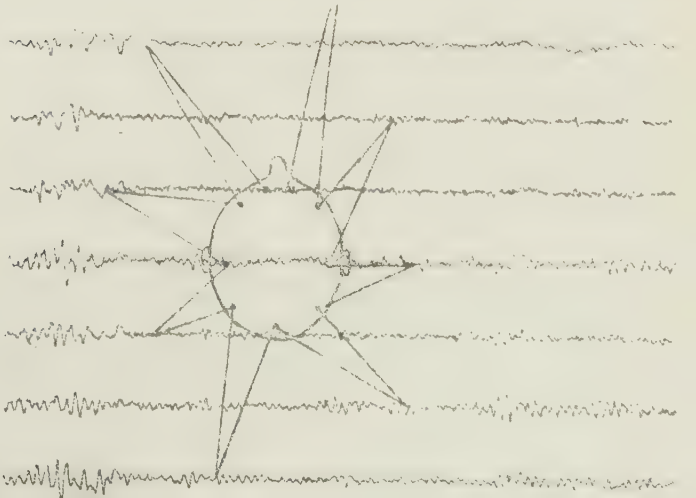


Fig. 2. EEG of patient with arsenic poisoning 6 days after admission.



Presqu'immédiatement la malade se plaint de violentes brûlures gastriques, vomissements et céphalée.

Le traitement est entrepris 3/4 h. après l'absorption du toxique :

- Lavage d'estomac
- Sulfate de soude 20 g.
- BAL intra-musculaire

150 mg toutes les 4 h (3 injections)

La malade à l'admission a une tention à 14/8

pouls 80

Température 37°

Examen normal

Bilan Electrolytique du 29/6

Na : 133 meq/l

K : 3,9 "

Protéines : 80 g/l

RA : 42 v %.

EEG :

Activité dominante rapide de faible amplitude, généralisée. L'activité alpha est rare, labile de 10 à 11 cycles/sc., d'aspect aigu, irritatif, pariéto occipitale, réagissant inconstamment à l'ouverture des yeux.

Sous hyperpnée, survenue de 2 courts épisodes d'activité thêta de 5 à 6 cycles/sec. peu amples recueillis sur les territoires postérieurs.

Pas d'asymétrie évidente entre les hémisphères.

- Conclusion de l'EEG

Tracé globalement anormal par l'aspect irritatif de l'activité alpha, son extrême labilité. Survenue d'activité alpha dédoublée postérieure en très courts épisodes (et sous hyperpnée seulement).

EVOLUTION

Le 30-6

Les nausées et les vomissements ont disparu, la céphalée persiste, une diarrhée apparaît.

La tension artérielle 14/9. Temperature 37°. Pouls 70.

Bilan Electrolytique du 30-6

K	:	3,6	meq/l
Na	:	137	"
Protéine	:	70	g/l
RA	:	56	v %

Bilan Electrolytique du 1-7

K	:	5	meq/l
Na	:	140	"
Protéine	:	74	g/l
RA	:	56	v %

Le 1 - 7

La malade est en parfait état général et quitte l'hôpital.

Le dosage de l'élimination d'arsenic dans l'urine est fait après administration de BAL.

- le 1-7 : 6 à 10 mg/l.

CONCLUSION

Il s'agit d'une tentative d'autolyse avec 25 cg. de composé arsenical organique ; traitée très rapidement par lavage d'estomac, purge et 3 fois 150 mg. de BAL.

Les symptômes ont été minimes et n'ont duré que 48 h. ; troubles digestifs et céphalée. L'EEG montre des signes d'encéphalopathie mais l'évolution des tracés n'a pas été suivie.

OBSERVATION Nº VIII

Josette H ... 26 ans prend dans un but d'autolyse le 26/6/66 à 21 H 30, 3/4 de flacon (350 gouttes) d'arséniode buriat.

Ce produit est un mélange de Triiodure d'arsenic à 1% et de métylarséniate de Na à 1% .
(La dose thérapeutique est de 50 gouttes par jour).

A 22 h. des vomissements sont déclenchés à fin thérapeutique mais la malade n'est hospitalisée qu'à 23 h 30.

A son arrivée à l'hôpital Fernand Widal à Paris, la malade n'a aucun symptôme d'intoxication :

- Tension artérielle 12/8
- Pouls 80/ mn.

L'EXAMEN

L'examen de la malade est absolument normal.

LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- Bilan électrolytique normal
- Complet hépatique : Taux de Prothrombine : 94%
  Cholestérol total : 1,95 g/l.
  Tests de floculation : Gross 4 ml
  Hunger : négatif
  Hunkel : 30 dv
  Thymol : 8 dv
  Protéine 68 g/l
- ECG normal à l'exception d'une onde T négative en D_3

Le traitement reste la simple surveillance.

EVOLUTION

- Le 27/6 la malade est toujours en bon état général
  Son bilan électrolytique est normal
  On retrouve le T négatif en D 3

l'EEG par contre est anormal :

Activité alpha rapide : 12 à 13 cycles par seconde peu ample, rare, très instable, parfois aigu, visible sur les territoires pariétaux occipitaux le plus souvent en "off effect" et normalement suspendu lors de l'ouverture des yeux.

Le plus souvent l'activité recueillie est constituée par des rythmes assez rapides, peu amples, diffus, intriqués avec des rythmes théta de 5 à 7 cycles/sec. sporadiques également diffus légèrement plus abondants au niveau du carrefour temporopariétooccipital droit. Il n'existe pas d'asymétrie évidente entre les hémisphères, pas d'anomalies franchement paroxystiques au cours de l'examen.

L'hyperpnée a été bien supportée entraînant la resynchronisation (et majorant légèrement les rythmes thêta).

Conclusion : Tracé discrètement et globalement anormal par l'instabilité de l'activité alpha, et la présence de rythmes thêta assez nombreux diffus, non paroxystiques.

CONCLUSION

Il s'agit donc d'une très minime intoxication arsénicale (mélange de composés inorganique et organique).

Pas de symptômes mais anomalies de l'EEG.

OBSERVATION Nº IX

Rita B. 18 ans, prend dans un but d'autolyse le 11/4/61 vers 14 H 30, 2 flacons d'Arséniode Buriat ; 7 comprimés de Diurilix, 10 comprimés de Valium, et 5 comprimés d'Imménoctal.

Presque immédiatement apparaît une grave gastro-entérite, qui va durer 48 heures.

A l'admission, la malade est obnubilée.

Sa tension est à 12/8 . Son pouls bat à 100 / mn.

LE TRAITEMENT

Le traitement est entrepris 3 h. après l'absorption du toxique.

- Lavage d'estomac

- puis BAL : 3 injections de 200 mg. le 1er jour

6 " ..... le 2ème jour

4 " ..... le 3ème jour

- Perfusion de liquides, de sels, et d'antibiotiques.

EVOLUTION

Le 12/4, les vomissements entraînent une déshydratation et une chute de la tension artérielle (9,5/4) et le bilan électrolytique est plus ou moins normal à l'exception d'une hémoconcentration (Hématocrite 50%).

Le 13/4, l'examen et le bilan électrolytique sont normaux.

La diurèse a toujours été normale.

L'élimination d'arsenic dans les urines est la suivante :

1er Jour	3ème Jour	4ème jour
10 mg.l	10 mg/l.	2 mg/l

On remarque que les jours où le BAL est injecté (du 11 au 13) l'élimination d'arsenic est supérieure à celle du jour où le traitement est arrêté (14/4).

OBSERVATIONS X et XI

(Voir Référence 13)

Les 2 dernières observations concernent un mari et sa femme, Monsieur et Madame X... qui ont avalé un apéritif probablement volontairement rendu toxique par un tiers et dans lequel on retrouvera de l'arsenic. Le composé exact n'a jamais été déterminé, mais nous donnerons ces observations car elles semblent assez typiques d'un composé organique.

Le 30/9/64 Monsieur et Madame X... absorbent à midi 2 gorgées d'apéritif et lui trouvent tous deux un "drôle" de goût. 5 minutes après, tous deux ont des nausées, et des vomissements apparaissent 30 minutes plus tard.

Un lavage gastrique est fait rapidement à l'Hôpital où ils sont admis. A 3 h. de l'après-midi, leurs nausées et vomissements persistant, ils sont transférés dans un autre Hôpital.

Monsieur X...

A son admission, Mr. X... 54 ans, vomit toujours

A l'examen, on trouve peu de chose : gorge rouge
Tension artérielle 110/60
Pouls :120

L'examen neurologique est normal.

Mais peu à peu dans la journée, la tension artérielle baisse et atteint 90/50 à 9 h/ du soir. Du Levophed est alors employé dans les perfusions afin de maintenir la tension à 110/70.

Le 4/9 le malade n'a plus de nausées mais l'arrêt du Levophed fait tomber la tension à 100/64 et l'on replace la perfusion jusqu'au lendemain.

Les examens complémentaires étaient normaux à l'exception du potasium sanguin qui était bas (40 meq de K sont ajoutés à la perfusion) et de l'ECG où on peut voir des anomalies non spécifiques du segment ST. et de l'onde T., attribuables au déséquilibre électrolytique.

Le 5/9, le malade va bien.

Le BAL est continué de la manière suivante :

le 6	le 7	Le 8	Le 9
210 mg 4 fois par jour	210 mg 3 fois par jour	210 mg 3 fois par jour	210 mg 2 fois par jour

Le 10/4 - apparaît (7 jours après le début de l'intoxication) une éruption maculo-papuleuse sur le thorax, qui s'étend bientôt aux extrémités.

Le lendemain, le malade n'a plus aucun symptôme et quitte l'Hôpital.

Madame X... 53 ans, est atteinte un peu plus gravement que son mari, mais en gros, l'évolution est la même.

Elle est traitée elle aussi, pour un collapsus cardiovasculaire 90/50 (injections d'aramine, d'ACTH et de "Solucortel"). A 20 h. sa tension est de 80/40 (pose d'une perfusion et Levophed) et le traitement par le BAL est commencé :

150 mg intramusculaire toutes les 4 heures. Le Levophed est continué pour maintenir la tension autour de 100 maxima.

Le 4/9 , la tension varie entre 80 et 100 de maxima et un incident au cours duquel la malade n'est pas perfusée pendant quelques instants, la laisse sans pouls avec tension imprenable.

A l'auscultation du coeur, on trouve un rythme très irrégulier et des extrasystoles (voir graphique C). L'ECG montre un bloc auriculo-ventriculaire, des anomalies de ST et T.

Le traitement symptomatique est poursuivi (Levophed-decadron - potassium) et maintient à grand peine la tension. La malade est un peu confuse le 4 et le 5/9. Les autres examens de laboratoire sont normaux (Urine - complet hépatique - hémogramme - Bilan électrolytique).

Le BAL est donné comme suit :

les 6 et 7	le 8
150 mg. 3 fois par jour	150 mg 2 fois par jour

La malade est beaucoup mieux dès le 8/9 et le Levophed est arrêté.

Le 12/9, après un clocher Thermique, apparaît une éruption maculo-papuleuse, sur le thorax et les extrémités, qui dure jusqu'au 14/9.

La malade quitte l'hopital le 19/9.

Les deux patients sont revus 5 mois plus tard.

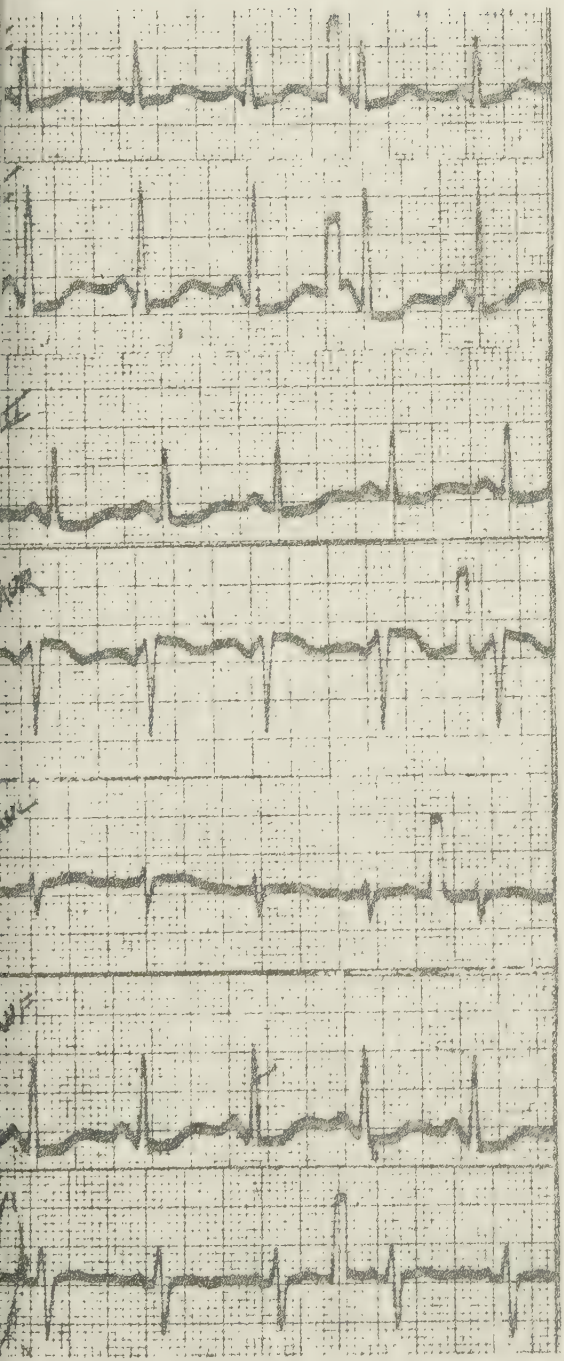
Monsieur X ... est en parfait état

Madame X ... présente des signes de paresthésie des 2 mains et pieds.

CONCLUSION

Deux intoxications par un composé arsenical entraînant gastro-entérite collapsus cardiovasculaire, état confusionnel chez un des malades et au 7e jour chez l'un, au 9e jour chez l'autre, une éruption maculopapuleuse qui dure 24 H.

Graphique C



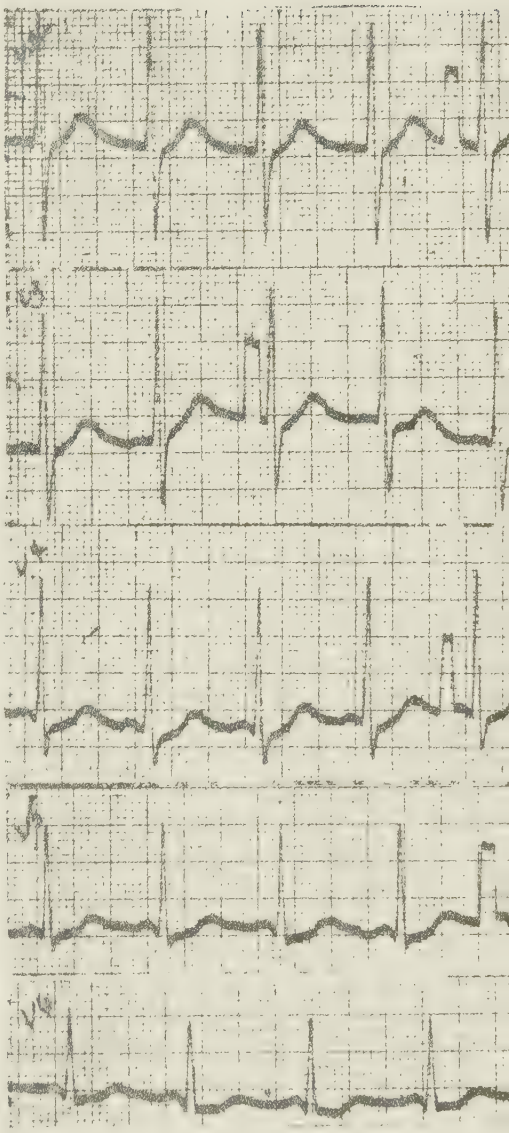


Figure 1. Mr. X. ... R ... PR ... Nonspecific ST-T ... which could be due to ... trolyte imbalance ... or ... coronary ischemia.

chez l'un, 48 h. chez l'autre. Un des intoxiqués présente des signes de polynévrite arsenicale 5 mois après l'intoxication aigüe ce qui est intéressant quand on sait que la polynévrite est un accident de l'intoxication chronique. Doit-on en conclure que la malade n'avait pas éliminé tout le toxique absorbé ou a t-elle été intoxiquée à nouveau par un tiers ?

CHAPITRE IV

DISCUSSION

Il est possible de tirer quelques enseignements de ces différentes observations (voir tableau synoptique S plus loin)en rapprochant les doses de toxiques absorbé, les symptôme observés dans chaque cas, les traitements entrepris, les effets du traitement.

A - Doses

Tout d'abord précisons que la dose léthale pour l'homme d'un composé arsenical inorganique est de 0,10 g.

Celle d'un composé organique serait en gros 100 fois cette dernière (il y a de grandes variations en réalité).

Donc pour les composés que nous avons vus, la dose léthale serait autour de 10 g.

Une seule des malades dont nous avons donné l'observation est décédée (IV a) La dose absorbée était aux environs de 8 g. et cette malade n'a pas été traitée de manière appropriée.

D'autres malades (obser. 1 et 3) ont absorbé respectivement 12 g. et 8 g. Ils ont eu des troubles graves. Mais leur guérison clinique a été obtenue en 6 et 3 jours grâce, semble-t-il, au traitement par le BAL.

D'autres malades ont eu des troubles graves pour des doses relativement bénignes. Certains avaient été présensibilisés, d'autres pas. Ces malades ont eu des troubles comparables à ceux des malades ayant pris de très fortes doses. Seule la date d'apparition de ces troubles varie. Il est difficile de faire la part entre les troubles dûs aux toxiques et ceux dûs à une éventuelle intolérance ou allergie ... ?

Mais comme nous le verrons plus loin, les lésions histologiques sont à peu près toujours les mêmes.

Donc nous pouvons conclure que la dose toxique n'est pas forcément un facteur de gravité ou de bénignité.

B - Symptômes

a) En ce qui concerne l'atteinte du système nerveux central

Les observations nº 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - font état d'une atteinte du SNC.

Il faut distinguer semble t-il les accidents survenant presqu'immédiatement (généralement chez les malades ayant déjà été sensibilisés par un autre traitement arsenical antérieur - obser. 2 et 3 -) et ceux survenant entre le 6º et le 9º jour après le début de la prise du médicament per os , en intra musculaire, ou en intraveineuse.

Le syndrome observé est cependant toujours assez stéréotypé : (voir Ref. 9)

Début brutal avec céphalée, obnubilation progressive, puis coma convulsif.

Dans d'autres formes : gastroentérite, vertiges, troubles psychiques, délire, agitation.

Souvent on trouve un syndrome méningé, des signes d'irritation de la voie pyramidale pouvant aller jusqu'à l'hémiplégie, la paralysie de la VIº paire crânienne.

Le LCR est souvent xanthochromique avec nette hyperalbuminorachie et inconstante réaction cellulaire.

L'EEG peut-être anormal alors que la clinique est normale (Observations Nº VIII et VII). Les troubles les plus couramment observés sont des altérations diffuses faites d'ondes lentes généralisées.

Les enregistrements restent longtemps anormaux et n'ont pas toujours été renouvelés après l'intoxication pour pouvoir juger du caractère plus ou moins définitif de l'anomalie.

Histologie des lésions du système nerveux central (Voir Ref. 9)

Pour l'équipe de l'Hôpital Claude Bernard à Paris :

Vasodilatation généralisée des capillaires avec troubles de la perméabilité expliquant l'oedème cérébral intense généralisé. Au plus on trouve des manchons hémorragiques périvasculaires. Absence de réaction inflammatoire. Mais présence de plages de nécrose.

(Voir Référence 14)

6 autopsies ont été faites sur des malades décédés à la suite d'intoxications par le Salvarsan.

Les mêmes lésions ont été trouvées sur les 6 personnes, ainsi que sur le foetus de ce celle qui se trouvait enceinte.

Petites démyélinisations en couronne d'arbre, située dans le corps calleux, la capsule interne et au voisinage de la corne d'Ammon. Hémorragies périvasculaires dans les mêmes régions. Prédominance des hémorragies dans les cas aigus et des démyélinisations dans les cas à évolutions plus longues. L'oedème infiltre le parenchyme d'une manière diffuse dans le voisinage du III- ventricule et des ventricules latéraux. Les plexus choroïdes des ventricules latéraux sont congestionnés, hémorragiques et oedematiés. Les vaisseaux lésés sont les veinules et les capillaires. Leur endothélium est tuméfié et desquamé. L'endothélite se retrouve constamment dans les régions qui présentent des légions du parenchyme nerveux. Parfois, on trouve autour des vaisseaux des infiltrations à histiocytes et lymphocytes. Certains petits vaisseaux sont thrombosés. Les méninges présentent de l'oedème et des hémorragies réduites.

Le rapport des lésions avec les veines semble évident.

La topographie serait toujours la même:

- Corps calleux
- Trigone
- Capsule interne
- Corne d'Ammon
- Substance blanche de la calotte pédonculaire.

Tous territoires irrigués par les veines de Galien.

Pathologie des lésions

D'après l'article sus-mentionné (ref. 14) il y aurait une stase dans le territoire des veines de Galien (dont le trajet récurrent favoriserait la stase ; leur tronc est également facilement comprimé par le corps calleux ou les tubercules quadrijumeaux).

Le toxique créant donc une endothélite généralisée, provoque un oedème autour du III^{e} ventricule et il s'ensuit une stase qui maintient le toxique plus longtemps au contact de ces mêmes régions, en augmentant oedème, stase, lésion, etc....

D'après l'article cité en référence 8, les lésions ne sont pas forcément spécifiques de l'arsenic. On ignore en fait le mécanisme propre à l'encéphalopathie arsenicale. D'après le Professeur HALPERN, le système neuveux se sensibiliserait à sa propre myéline détruite ou libérée par le toxique.

Enfin d'après la référence 11, les symptômes cliniques observés seraient dûs à des troubles dans les échanges hydroélectrolytiques et gazeux au niveau du parenchyme cérébral.

D'autre part, les signes électroencéphalographiques observés lors des encéphalopathies arsenicales, ne seraient nullement spécifiques. On les observerait également lors d'encéphalopathies par intoxication alcoolique.

b)- En ce qui concerne l'atteinte du tissu hépatique :

Dans les observations "4b", "4c", est mentionnée l'apparition d'un ictère du type obstructif assez tardivement après l'intoxication arsenicale (1 semaine à 10 jours).

Des examens histologiques ont été faits sur le foie lors de graves intoxications par l'arsphénamine, ayant entrainé la mort. Les lésions trouvées sont (Ref. 15) :

1º) Ictère par rétention : dû à l'obstruction des canalicules bil iaires par des trhombi biliaires.

2º) - Dégérescence graisseuse)
-- Nécrose) rarement
)

Dans chaque cas, l'ictère s'accompagnait avant la mort :

- soit de fonction hépathiques normales
- soit de très graves perturbations des fonctions hépathiques (gros foie douloureux)

- Réactions de floculation anormales
- Augmentation des transaminases
- Augmentation des phosphatases alcalines
- Syndrôme Hémorragique

c) = En ce qui concerne les lésions rénales, nous n'en voyons citer que dans une seule observation (Nº 4) lésions constatées seulement lors de l'autopsie.

Le bilan électrolytique montrait déjà une urée élevée et une trace de protéine avait été trouvée dans l'urine.

Les lésions histologiques étaient, rappelons-le :

Larges lésions tubulaires avec cylindres hématiques comblant les tubules.

Les anuries sont le fait de l'hydrogène arsénié, mais il semble que les composés organiques en aient aussi provoqué.

d) Les Troubles sanguins

Seule l'observation (N° 1) fait mention d'un purpura avec signe du lacet positif.

D'après la Ref. N° 16 l'arsphénamine produirait une thrombopénie par dépression médullaire des mégacaryocytes ; mais comme nous l'avons déjà vu, il est possible de voir également des pancytopénies
leucopénies
anémies.

e) Un syndrome méningé semble apparaître assez fréquemment avec ou sans dissociation albuminocytologique.

La guérison clinique, là aussi, précède de beaucoup la normalisation du liquide céphalorachidien (de 12 jours à 40 jours).

f) Des éruptions variées sont observées siégeant en général à la face et au thorax et apparaissant entre le 7ème et le 9ème jour (Obser. IV-b - IV c - IV d - X et XI)

g) Des oedèmes périphétiques apparaissent parfois en même temps que les éruptions. Peu de précisions sont données quant à leur aspect et évolution.

h) Les troubles gastro-intestinaux sont très fréquents mais pas automatiques.

i) Le collapsus cardiovasculaire des observations X et XI ne ressemblent pas exactement à la "crise nitritoïde" décrite plus haut. Peut-être n'est-il dû dans ce cas, qu'aux troubles hydroélectrolytiques, suivant les vomissements.

C - Le Traitement

Le traitement des intoxications par les sels de métaux lourds, est le British-anti-Lewisite.

Cependant, dans le cas de l'intoxication par les composés organiques de l'arsenic, il n'est pas prouvé que le BAL soit efficace dans tous les cas.

De toute manière, le traitement symptômatique est essentiel dans les cas de collapsus cardiovasculaire, de déshydratation (sans oublier la si simple méthode de lavage gastrique si l'absoption est récente et per os).

Les corticoïdes semblent également avoir un effet curatif (voir plus loin).

I - LE BAL : solution huileuse à 10 % en ampoule de 2 mL. Se donne par injection intra-musculaire profonde de 3 à 4 mg/Kg de poids, toutes les 4 h. le premier jour, puis toutes les 6 h. le deuxième jour, puis toutes les 12 H. jusqu'au dixième jour.

Les doses peuvent être augmentées en cas d'intoxication massive.

REMARQUE : Il faut savoir que le BAL est toxique et que son emploi peut donner lieu aux troubles suivants quand la dose est supérieure ou égale à 5 mg/Kg : nausées, vomissements, larmoiements, hypersialorrhée, céphalée, sensation de contriction thoracique, sensation de brulure des yeux, de la gorge, de la bouche, picotement des extrémités, sudation du front et des mains, douleurs dans les dents, douleurs abdominales, et chez l'enfant parfois de la fièvre. A noter aussi une augmentation des pressions sanguines systoliques et diastoliques.
Il ne doit donc être employé que s'il y a sûrement intoxication.

Dans les observations citées, la plupart des malades ont été traités au BAL : I - III - IV - IV b - VI - VII - IX - X - XI. Les temps de guérison cliniques lorsqu'ils sont connus, varient de 2 à 10 jours.

Cependant, il semble que lorsque le traitement au BAL a été suffisant, la guérison est apparue plus vite (48 h. dans les obs. III - IX - X).

Dans les 2 dernières observations, on remarque que le traitement au BAL a été bien moindre pour Madame X... que pour Monsieur X... Or l'évolution est de 48 H. pour le mari et de 10 jours pour la femme.

De plus, chez Madame X ... s'est développée une polynévrite arsénicale dans les 5 mois suivant l'intoxication. Il est dommage que l'on n'ait pas eu pour elle les chiffres d'élimination urinaire du toxique. Peut-être peut-on imaginer qu'un traitement plus prolongé par le BAL aurait évité une telle évolution.

Quant à la malade décédée (IVa) les 400 mg. de BAL qu'elle a reçus, n'ont pas amélioré son état.

Par contre, d'autres malades ont guéri par un simple traitement symtômatique avec corticoïdes (IV c et IVd).

Certains auteurs préconiseraient d'ailleurs l'association du BAL et des corticoïdes.

Les effets du BAL sont également appréciables grâce à l'étude de l'élimination urinaire de l'arsenic.

Malheureusement, aucun des prélèvements urinaires n'a été fait avant la prise du BAL, ou lors de traitements n'en comportant pas, mais un des exemples

donnés ci-dessus montrent que le lendemain du jour où le BAL est arrêté l'élimination est 5 fois moindre (obs. IX).

Nous citerons cependant une étude faite sur l'élimination de l'arsenic dans les urines de onze malades, bien que le traitement au BAL leur ait été donné à l'apparition de Dermatite Arsenicale, symptôme typique d'intoxication chronique. Ces malades étaient traités pour syphilis au Mapharson et Néarsphénamine (Ref.17).

Les dosages faits avant et après traitement au BAL montrent une très nette augmentation de l'élimination arsenicale dans les deux ou trois premiers jours après lapremière injection. (Les doses de BAL employées ont été en moyenne de 450 mg. dans les premières vingt-quatre heures, et de plus petites doses ensuite. En moyenne 1,50 g. dans les sept premiers jours).

Les dosages ont été effectués seulement pendant sept jours après le début du traitement et aucun d'entre eux n'est négatif au septième jour. (voir tableau D).

D'autre part, une seule observation, d'entre celles citées plus haut, comporte un prélèvement urinaire négatif en fin de traitement (obs. III).

On voit qu'il a fallu 8 jours pour que soit éliminé tout le toxique.

Or, on sait qu'on retrouve de l'arsenic dans les urines d'un intoxiqué <u>non traité</u> jusqu'au 14ème jour après l'absorption.

En conclusion, le BAL active incontestablement l'élimination du toxique en raccourcissant donc d'évolution de la "maladie" et en préservant les tissus d'un contact plus prolongé avec le toxique.

Il est intéressant d'étudier attentivement l'élimination urinaire d'arsenic avant et pendant le traitement et jusqu'à ce que l'élimination soit négative.

Cela permettrait de mieux codifier les doses de BAL nécessaires à l'élimination complète de l'arsenic absorbé.

II - Deux études faites en URSS (Ref. 18 et 19) décrivent des essais d'amélioration du BAL quant à son mode d'administration et son efficacité.

1º) L'unithiol ou 2 - 3 dimercapto- 1 propane sulfonic acide (sel de sodium), est utilisé en solution à 5 % et s'administre par injection sous-cutanée ou intraveineuse à la dose de 5 mg/Kg. Son efficacité augmente avec la dose mais il est recommandé, pour

TABLEAU D

Malade	Produit Arsenical	Dermatite	Temps précédant l'administration de BAL (en jours)		Temps écoulé après la 1ère injection de BAL (en jours)							
			2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
			Elimination totale d'arsenic en microgrammes par 24 Heures									
1	Maph.	Légère		395	1.110	761	284					
2	Néo	Modérée		464	1.154	755	580	483	379	484		
3	Néo	Sévère		1.276	2.200	1.428	864	732				
4	Néo	Sévère	320	270	592	400	-	230	230	-	120	-
5	Maph	Modérée		334	706	-	431	275	240			
6	Néo	Sévère	410	528	506	757	1.408	293	248	308		
7	Néo	Modérée		2.216	4.240	930	2.030	2.990	2.850	1.590		
8	Maph	Légère	48	21	77	50	11	48				
9	Néo	Sévère		776	990	945	1.077	925				
10	Maph	Modérée		31	155	112	62	234	67	69		
11	Néo	Sévère		477	-	864	652	595	607	484	675	

éviter les accidents de nécrose au point d'injection, de ne pas dépasser la dose ci-dessus mentionnée et de pratiquer l'injection intraveineuse très lentement (1 ml/mn.).

2º) L'acide dimercapto-succinique semble avoir l'avantage de former avec l'arsenic des composés stables et bien solubles. En outre, il jouerait un rôle dans les réactions physiologiques de "réparation" tissulaire de l'organisme empoisonné.

III - Quant aux corticoïdes, ils sont très employés actuellement contre les collapsus cardiovasculaires, et toutes les réactions de sensibilisation ou d'intolérance. D'après ce que nous avons vu de la pathogénie des troubles provoqués par les arsenicaux organiques, il serait logique de les employer. Et ils sont effectivement efficaces dans deux cas précités où oedème périphérique, éruption, ictère, troubles de la conscience disparaissent après le simple traitement par Prédnisone, Cortisone et Antihistaminiques.

Observations	Produit	Dose	Principaux Symptômes
I 37 ans H	STOVARSOL 1959	12 g. en 8 J. par os	9e j. après début du traitement: obnubilation - Coma - Syndrome méningé avec dissociation alb. cyt. Irritation pyramidale - Purpura - lacet positif. EEG.ondes lentes.
II 57 ans F	Présensibilisé 1950 STOVARSOL 1954	1 gr. en 3 j. per os.	le 3e j. = Fièvre - diarrhée - Eruption morbilliforme - Le 5e j. Irritation pyramidale - Syndrome méningé - Obnubilation Coma - crise convulsives - EEG ondes lentes et rapides
III 57 ans H.	Présensibilisé en 1952 STOVARSOL 1960	8 gr. en 13 j. per os	Immédiatement : céphalée - Puis en 13 j. se constituent : obnubilation - agitation psychomotrice - Irritation pyramidale - Syndrome méningé sans dissociation albumino-cytologique. EEG anormal
IV 28 ans F.	STOVARSOL 1959	Ovules gynécologiques 4,67 g. + 3,1 g. en 2 jours.	1er jour de la 1ère dose : nausées - vomissements. Tout de suite après la 2ème dose : Obnubilation, coma et crises épileptiformes-Urémie élevée (lésions rénales à l'autopsie) Syndrome méningé.
IV b. F. ?	STOVARSOL 1951 (Ovules gynécologiques)	Dose thérapeutique pendant 8 jours.	Au 8 jours apparition d'oedème facial rash morbilliforme - Ictère du type obstructif.
IV c. F.enceinte de 5,½ mois	STOVARSOL (ovules gynécologiques)	2 puis 6 ovules 1 mois après à 0,26 g.	De suite après le 2e traitement, prostration oedème massif des mains et de la face. Eruption urticarienne de la face et du tronc.. Ictère type obstructif une semaine après
IV d.	STOVARSOL ovules gynécologiques	0,26 g.x2 par jour pendant 3 semaines	A la fin du traitement : collapsus douleurs abdominales - confusion mentale Rash érythmateux.

Evolution	Traitement	Elimination d'AS dans l'urine
Guérison clinique en 6 Jours	BAL Dose totale 1,89 g. 1er jour .... 150 mg x 3 2ème jour ... 150 mg x 3 3e,4e,5e j... 150 mg x 2	1er jour ..... 2 mg. 2ème jour .... 1,5 mg. 3ème jour .... 0,5 mg.
?	?	?
Guérison clinique en 48 h.	BAL Dose totale 4 g. 1er jour et 2e jour 200 mg x 6 3ème jour 200 mg x 4 4ème et 5ème jour 200 mg x 2	2ème jour 0,5 mg. 6ème jour 0,7 mg. 7ème jour 0,6 mg. 8ème jour 0 mg.
Mort en 2 jours	BAL 400 mg.	?
Guérison Clinique rapide	BAL dose ?	?
Mort du foetus guérison de la mère en ?	Prednisone Antihistaminiques	?
Guérison en ?	Cortisone Adrénaline Perfusions	?

Tableau Synoptique S

Observations	Produit	Dose	Principaux Symptômes
V 26 ans F.	MELARSEN 1943	0,5 g. x 3 intra-veineux	Réaction précoce d'Heixheimer : éruption prurit - douleurs musculaires - léger oedème généralisé - polyadénopathie : puis plus tard violente céphalée - vertige obnubilation - Proteinurie - Syndrome méningé- EEG anormal
VI 42 ans F.	GLYCOBIARSOL	0,0015 g. x 8 en 8 jours	Gastroentérite - Etat confusionnel - Convulsions - Anomalie de l'EEG persistant encore 1 an après
VII 41 ans F. Autolyse	Méthyl arseniate disodique	25 cg.	Presqu'immédiatement Gastro entérite, céphalée - EEG anormal.
VIII 26 ans F. Autolyse	Arséniode Buriat	350 gouttes (Dose thérapeutique 50 gouttes)	Pas de symptômes cliniques EEG anormal
IX 18 ans F. Autolyse	Arséniode Buriat et Association	1.000 gouttes	Gastro entérite violente - obnubilation presque de suite.
X 54 ans H.	Produit arsénical indéterminé	?	Immédiatement : violente gastro entérite puis collapsus cardiovasculaire. Eruption maculo papuleuse au 7º jour.
XI 53 ans F.	Produit arsénical indéterminé	?	De suite violente gastro-entérite collapsus cardiovasculaire - Troubles du rythme cardiaque - confusion mentale - Eruption maculo-papuleuse au 9ème jour.

Evolution	Traitement	Elimination d'AS dans l'urine
Guérison clinique en 10 jours	?	?
Guérison clinique en 48 h.	BAL dose ?	?
Guérison clinique en 48 H.	Lavage gastrique Sulfate de Na 150 mg. x 3 de BAL	4ème jour 6 à 10 mg.
	Lavage gastrique précoce	
Guérison clinique en 48 H.	Lavage gastrique BAL : dose totale 2,6 g. 1er jour 200 mg. x 3 2º jour 200 mg. x 6 3º jour 200 mg. x 4	1er jour 10 mg. 3º jour 10 mg. 4º jour 2 mg.
Guérison clinique en 48 h.	Lavage gastrique BAL : Dose totale 2,5 g. 2ème jour 210 mg. x 4 3ème jour 210 mg x 3 4ème jour 210 mg. x 3 5ème jour 210 mg. x 2	?
Guérison clinique en 10 j.	Lavage gastrique Aramine. ACTH Corticoïdes - Levophed BAL : Dose totale : 1,05 g. 2ème jour 150 mg. x 3 3ème jour 150 mg. x 3 4ème jour 150 mg. x 2	

Tableau Synoptique S

CONCLUSION GENERALE

En résumé, nous avons étudié aussi minutieusement que possible 14 cas d'intoxication par des arsenicaux organiques.

Pour deux d'entre eux, il s'agissait de tentatives d'assassinat

Pour trois autres, de tentatives d'autolyse.

Les neuf autres cas étaient accidentels et avaient pour cause :

- l'intolérance
  ou bien
- traitements mal dosés
  ou encore
- ovules gynécologiques accidentellement absorbées par la muqueuse vaginale.

La plupart des malades dont nous avons étudié l'observation ont eu des troubles très graves qui semblent souvent avoir regressé lors du traitement par le BAL ou les corticoïdes.

S'il n'est pas douteux que les composés arsenicaux organiques trouvent encore leur utilité dans le traitement de certaines parasitoses, peut-être pourrait-on recommander d'en éviter l'incorporation dans des médicaments que l'on croit bénins et que l'on peut se procurer sans ordonnance comme des "fortifiants".

D'autre part, il ne faut pas perdre de vue les risques réels d'intolérance lors d'un deuxième traitement par un composé organique, et tenir compte qu'un malade traité par l'arsenic doit être surveillé à l'aide, entre autres, de bilans hépathiques rénaux et sanguins répétés.

Vu : Le Président Michel GAULTIER

Vu : Le Doyen G. BROUET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris J. ROCHE

REFERENCES

1) Arsenicals in Biology - Retrospect and Prospect, D.V. Frost, Federation Proceedings, Janv. Fev. 1967 - P. 194.

2) Les intoxications aigües nº 37 (Médicaments suite), supplément des monographies médicales et scientifiques par Mr. Gaultier, E. Fournier, et P. Gervais Sept. 1966

3) Leçons de toxicologie, R. Fabre, n IX -- Toxiques minéraux, p. 41 Hermann et Cie Editeurs, Paris 1945.

4) Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, Ed. C.O. Wilson, Philadelphia, Lippincott Co., 1966

5) J. Cheymol, R. Hazard, C. Levy, P. Lechat, J. Boissier, Manuel de Pharmacologie, Paris, 1963.

6) Les intoxications aigües n 26 -- p. 33. Principes généraux de diagnostic Traitement spécifique d'urgence M. Gaultier E. Fournier, P. Gervais.Supplément des monographies médicales et scientifiques Juillet 1963.

7) Traitement d'urgence des intoxications, R. Fabre, Truhaut, Regnier, Doin et Cie Ed. Paris 1957.

8) Symptomatology and Therapy of Toxicological Emergencies, W. B. Deichmann, H.W. Gerarde, New - York, London Academic Press 1964

9) 3 Cas d'encephalopathie arsenicale R. Bastin, M. Goulon, A. Margairaz, F. Nouailhat, Concours médical 17 Sept. 1960.

10) Acute arsenical poisoning due to acetarsol pessaries, D.A. Bowen, T.L. Lewis, W.R. Edwards, British Medical Journal May 6, 1961, p. 282

11) Delirium IV Quantitative electroencephalographic study of a case of acute arsenical encephalopathy, G. Engel, J. Romano, L. Goldman, Archives of Neurology and Psychiatry p. 659, Jul-Dec. 1946.

12) Electroencephalographic changes due to arsenic thallium and strychnine poisonings E. Bental, S. Lavy, N. Amir, Confina Neurologica (Hopital Hadassah, Jérusalem) vol 21 nº 3 1961.

13) Acute arsenic poisoning R. Rappolt, C. Evans, H. Lehnoff, W. Angle, Nebraska State Medical Journal, p. 366 Juil. 1965.

14) The role of Galen's veins in the pathogenesis of lesions of encephalitis caused by Salvarsen, T. Hornet, G. Marcovici, A. Mares, Revue des Sciences Medicales 5:177-9, 1960 (Institut de Neurologie I.P. Pavlov de l'académie de La République Populaire Roumaine).

15) Jaundice due to drugs, Practitioner 191:27, Jul. 1963

16) Drug-induced thrombocytopenia, W. Crosby, R. Kaufman, Medical Annals of the District of Columbia (American Army Institute of Research) 33; 199, May 1964.

17) The systemic treatment of 227 cases of arsenic poisoning with 2,3 Dimercaptopropanol (BAL), H. Eagle and H. Magnuson, American Journal of Syphilis 30:420-441, Sept. 1946.

18) On the possibility of intravenous administration of Unithiol in larger doses, U. Sanotskyi, M. Zotova, U. Efimov. E. Rudnitzkaya, L. Federovskiy, L. Furaeva ; Farmakol. i Toksikol S.S.S.R. 1967 30 ; Nº 4 480-2.

19)Experimental therapy and prophylaxia of acute poisoning with arsenic compounds, I. Okonishnikova, Gigiena Truda : Professional Nye **Zabolevanlia**, March 1965, 9p. 38-43.

Barron, E.S., Miller, Z.B., Bartlett, G.B. Reactivation by dithiols of enzymes inhibited by Lewisite, Biochemistry Journal. 41; 69-74 1947.

Bastin, R. Goulon M., Margairaz A., et Nouailhat, F., trois cas d'encéphalopathie arsenicale, Concours Médical 82:4123 17 Sept. 1960.

Bental, E., Lavy, S., Amir, N., Electroencephalographic changes due to arsenic thallium and strychnine poisonings, Confina Neurologica (Hopital Hadassah, Jerusalem) Vol. 21 nº 3 1961.

Bird, H.R. Groschke, A.C., Rubin, M., Journal of Nutrition, 37:215, 1949

Bowen, D.A. Lewis, T.L. Edwards W.R. Acute arsenical poisoning due to acetarsol pessaries, British medical Journal May 6, 1961, p. 282.

Cheymol, J., Hazard, R., Levy C., Lechat, P., Boissier, J. Manuel de Pharmacologie Paris 1963.

Crosby W.H., Kaufman, R.M., Drug induced thrombocytopenia, Medical annals of the District of Columbia, (American Army Institute of reseach) 33:199, May 1964.

Deichmann, W.B., Gerarde, H.W., Symtomatology and Therapy of Toxicological Emergencies, Academic Press, New York, London 1964

Driesbach, R., Handbook of Poisoning, Land Medical Publications, California, 1961.

Eagle, H., The effect of sulfhydryl compounds on the antispirochetal action of arsenic, Journal of Pharmacology an Experimental Therapy 66:436, 1939.

Eagle, H., The toxicity, treponemicidal activity andpotential therapeutic utility of substituted phenyl arsenoxides, Journal of Pharmacology and Experimental Therapy 69:342, 1940.

Eagle, H., Hogan, R.B., An experimental evaluation of intensive methods for the treatment of syphilis I : toxicity and excretion, Venereal Disease Information 24:33, 1943.

Eagle, H., Magnuson, H., Systemic treatment of 227 cases of arsenic poisoning, American Journal of Syphilis, 30:420-441, Sept. 1946.

Ehrlich, P., Bertheim, A., Berichte, 40:3292, 1907.

Engel, G.L., Romano, J., Goldman, L., Delirium IV : Quantitative electroencephalographic study of a case of acute arsenical encephalopathy, Archives of Neurology an Psychiatry, p. 659, Jul. -- Dec., 1946

Fabre, R., Regnier, M.I. Cheramy, P., Toxiques Minéraux - (première partie) ; Leçons de Toxicologie nº IX, Hermann et Cie Editeurs, Paris 1945.

Fabre, R., Truhaut, Regnier, Traitement d'Urgence des Intoxications, Doin et Cie Ed., Paris 1957

Frost, D.V., Arsenicals in biology : retrospect and Prospect, Federation Proceeding Jan.-Fev. 1967, p. 194.

Frost, D.V., Overby, L.R., Spruth, H.C., Journal of Agriculture and Food Chemistry, 3:235, 1955.

Gaultier, M., Fournier, E., Gervais, P., Supplément des monographies médicales et scientifiques Juillet 1963, Principes généraux de dianostic -- traitement spécifique d'urgence, Les Intoxications aigües nº 26, p. 33.

Gaultier, M., Fournier, E, Gervais, P., Supplément des monographies médicales et scientifiques, SEpt. 1966. Les intoxications aigües nº 37, p. 100.

Goodman, L.S., Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics : A textbook of Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics for Physicians and Students, N.Y., Mac Millan Co. 1955.

Grunert, R.R., Rohdenburg, E.L., The effect of DL lipoic acid on heavymetal intoxication in mice and dogs., Archives of Biochemistry an Diophysic 86:190, 1960.

Hogan, R.B., Eagle, H., The Pharmacologic basis for the widely varying toxicity of arsenicals, Journal of Pharmacology and expérimental therapy, 80:93, 1944.

Hornet, T.H., Marcovici, G., Mares, A., The role of Galen's veins in the pathogenesis of lesions of encephalitis caused by Salvarsen, Revue des Sciences Medicales 5:177-9, 1960

Journal of the Tennessee Medical Association (Nashville); Arsenical Poisoning following therapy for amebiasis, 52:485-92, Dec. 1959.

Kerr, K.B., Cavett, J.W., Thompson, O.L., Toxicity of an organic arsenical, Toxicological and applied pharmacology, N.Y. 5:507, Jul. 1963.

Magnuson, H.J., Raulston, B.O., Toxic dose of Mapharsen given in interrupted doses, Venereal Disease Information 22:431.1941 .

Morehouse, N.F., Mayfield, O.J., Journal of Parasitology 32:20, 1946

Nederlands Tijdischrift voor Geneeskunde, Liver Damage by drugs, 107:2278-81, 3 Dec. 1963.

Noller, C.R., Chemistry of Organic Compounds, W.B. Saunders Company 1951.

Okonishnikova, I.E., Experimental therapy and prophylaxia of acute poisoning with arsenic compounds, Giegiena Truda : Professional'Nye Zabolevaniia, 9;38-43, Mar. 1965.

Okuda, K., Watanable, E., Salvarsan Jaundice, Naika (Tokyo) 16:747-51, oct. 1965.

Overby, L.R., Fredrickson, R.L., Journal of Agriculture and Food Chemistry, 11:378, 1963.

Peters, R.A., Sinclair, H.M., Thomson, R.H., An Analysis of the inhibition of pyruvate oxidation by arsenicals in relation to the enzyme theory of vesication., Biochemistry Journal, 40:516-524, 1946.

Peters, R.A., Stocken, L.A., Thompson, R.H., British Anti-Lewisite, Nature, 156: 616, 1945.

Prickman, L., Hollenhorst, R.W., Amerman, E.D., Toxic retinopathy, American Journal of Ophtalmology 50:64-70, Jul. 60.

Raiziss, G.W., Gavron, J.L., Organic arsenical compounds, The Chemical Catalog Co., New-York, 1923.

Rappolt, R., Evans, C., Lehnhoff, H., Angle, W., Aucute arsenic poisoning, Nebraska State Medical Journal p. 366, Jul. 1965.

Rassegna di Neuropsichiatria (Ital.), A case of acute myelopathy caused by arsenobenzène, 13:216-22, 1959.

Roseman, E., Aring, C.D., Encephalopathy following nécarsphenamine therapy, New England Journal of Medecine, 224:550, 27 Mars. 1941.

Sanotsky, U., Zotova, M., Efimov, U. Rudnitzdaya, E., Fedorovskiy, L. Furaeva, L., On the possibility of intravenous administration of unithiol in larger dose, Rarmakol. i Toksikol S.S.S.R. 1967, 30 Nº 4:480-2

Savchuck, W., Loy, H., Schiaffino, S., Effect of arsenic on growth of mamilian cells in vitro, Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 105:543, 1960.

Sibbald, J.R., Slinger, S.J., Poultry Science 42:1325, 1963.

Skinner, J.T., And McHargue, J.S., Supplementary effects of arsenic and manganese in synthesis of hemoglobin, American Journal of Physiology, 145:500,1946.

Stocken, L. A., Thompson, R. H., Reactions of BAL with arsenic and other metals in living systems, Physiological Reviews 29:168-194, 1949.

Tudhope, G.R., Jaundice due to drugs, Practitioner 191:27 33 Jul. 1963.

Waters, L.L., Stock, C., British anti-Lewisite, Science 102:601, 1945.

Webster, S.H., Lead and arsenic ingestion and excretion in man, Public Health Reports (U.S.), 56:1359-68, 1941.

Wilson, C., Gisvold, O., Doerge, R., ed., Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, Philadelphia, J.B. Lippincott Co, 1966.

Wise, Michaelson, Retinal neovascularisation, Transactions of the American Opthalmological Society, 54:729-826, 1956.

TABLE DES MATIERES

	Pages
Introduction	
Chapitre I° - (Généralités sur les composés arsenicaux)	1
A) - L'Arsenic	1
B) - Les composés	1 à 4
C) - Toxicités comparées des composés arsenicaux	5
Chapitre II -(Pharmacologie physiologie)	
A) - Effets pharmacologiques	6
B) - La toxicité	6
C) - Antidote	7
Chapitre III - (L'intoxication aigûe par les arsenicaux organiques)	
A) - Description classique	8
B) - Observations	9 à 36
Chapitre IV - Discussion	
A) - Doses	37
B) - Symptômes	38 à 41
C) - Le traitement	41 à 46
D) - Tableau Synoptique	47 à 50
Conclusion générale	51
Références	53 à 54
Bibliographie	55 à 58